精氨酸对鱼类肌细胞增殖分化的影响及其机制

吴晓雲[1]　周小秋[2]　石　丹[1]　赵　叶[1,2]　姜　俊[1,2*]

（1.四川农业大学动物科技学院，成都 611130；2.四川农业大学动物营养研究所，成都 611130）

摘　要：精氨酸（Arg）作为功能性氨基酸，同时也是鱼类的必需氨基酸。Arg 及其部分代谢产物可通过调节一些内分泌激素[如生长激素（GH）、胰岛素样生长因子（IGFs）等]的分泌，影响生肌过程中相关基因和蛋白质的表达，进而作用鱼类肌细胞的增殖分化。本文简要综述 Arg 对鱼类肌细胞增殖分化的影响及其机制。

关键字：精氨酸；鱼类；肌细胞；增殖；分化

中图分类号：S963　　　　　　文献标识码：A　　　　　　文章编号：

鱼类骨骼肌占鱼类躯体总质量的 30%～80%[1]。鱼类体增重很大程度上与骨骼肌质量增加有关。骨骼肌由有丝分裂后的多核肌纤维构成，未分化的单核成肌细胞增殖，退出细胞周期后，表达特殊蛋白质，融合形成多核肌管，最终发育为成熟肌纤维。因此，肌细胞的增殖分化对骨骼肌的生长发育具有非常重要的意义[2]。精氨酸（arginine,Arg）在鱼体组织中含量丰富，有促进内分泌的作用[3-4]。研究表明，Arg 及其部分代谢产物[一氧化氮（NO）、肌酸]能直接或间接促进动物生长激素（growth hormone，GH）、胰岛素样生长因子（insulin-like growth factors，IGFs）以及胰岛素（insulin，INS）的分泌，调节生肌过程中相关基因和蛋白质的表达，从而影响肌细胞的增殖分化。本文简要综述 Arg 对鱼类肌细胞增殖分化的影响及其机制，为进一步深入研究 Arg 对鱼类肌肉生长的调控作用及其机制提供参考。

1　Arg 对鱼类肌细胞增殖分化的影响

收稿日期：2016-06-17
基金项目：四川省应用基础研究项目（2015JY0067）
作者简介：吴晓雲（1993-），女，四川雅安人，硕士研究生，从事水产动物营养与饲料学研究。E-mail: cloudyheaven@qq.com
*通信作者：姜　俊，副教授，硕士生导师，E-mail: jjun3@foxmail.com

肌细胞通过位于肌膜和基膜之间的梭形单核干细胞有丝分裂进行增殖，最终表现为肌细胞数量增多。增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）是反映细胞增殖状态的指标。用 2.87 mmol/L *L*-Arg 处理大西洋鲑肌细胞，PCNA 阳性细胞百分数显著提高[5]，说明 Arg 能促进鱼类肌细胞的增殖。鱼类肌细胞的融合分化导致肌纤维肥大。Neu 等[6]在罗非鱼幼鱼饲料中添加 *L*-Arg 后发现可显著增加直径大于 20 μm 的白肌纤维数量，说明 Arg 能刺激肌肉纤维肥大生长，促进鱼类肌细胞分化。细胞总核密度是指苏木精-伊红（HE）染色后单位面积能观察到的细胞核数，可以反映细胞增殖情况。融合系数指肌管中的细胞核数占培养基中总细胞核数的百分比，表面肌管密度指肌管面积与培养面积的比值，两者反映肌细胞融合分化的程度。研究表明，用 1 mmol/L *L*-Arg 处理小鼠成肌细胞（C_2C_{12} 细胞），细胞总核密度增加了 27%，细胞融合系数和表面肌管密度分别增加了 77%和 72%[7]，说明 Arg 能刺激 C_2C_{12} 细胞增殖分化，促进肌管生成。

2 Arg 调节肌细胞增殖分化的机制

2.1 Arg 可能通过调控代谢生物活性分子的产生调节鱼类肌细胞的增殖分化

2.1.1 NO 途径

Arg 是生物体内 NO 合成的前体物质，鱼体能通过一氧化氮合酶（nitric oxide syntheses，NOS）利用 Arg 合成 NO。在饲料中添加 *L*-Arg 后，异育银鲫血清中的 NO 含量呈剂量依赖性增加[8]。NOS 是 NO 合成的关键酶，其活性反映组织产生 NO 的能力。研究表明，在军曹鱼幼鱼饲料中添加 2.57% *L*-Arg，血清总 NOS 活性提高 30.9%[9]；异育银鲫肝脏总 NOS 活性随饲料中 *L*-Arg 水平的增加而增强[8]。由此可知，Arg 能提高 NOS 活性，促进 NO 生成。NO 是细胞内重要的信号分子，当肌肉组织损伤时，肌肉纤维释放出 NO，活化静止的卫星细胞，介导肌细胞的增殖分化[10]。亚硝基左旋精氨酸甲酯（N-nitro-*L*-arginine methylester，*L*-NAME）是 NOS 的抑制剂，能使 NOS 活性受到抑制，阻断 NO 的产生。Long 等[7]用 0.1 mmol/L *L*-NAME 与 1 mmol/L *L*-Arg 联合处理 C_2C_{12} 细胞，使总核密度、细胞融合系数以及

表面肌管密度分别下降 15.8%、90.5%和 92.9%。这表明 *L*-NAME 能抑制 Arg 对 C_2C_{12} 细胞的增殖分化作用，NO 合成受阻能抑制 Arg 对 C_2C_{12} 细胞增殖分化的促进作用。因此，Arg 可能通过上调 NO 合成来促进肌细胞的增殖分化。

配对盒基因 7（paired box7，*pax*7）是肌细胞形成所必需的上游调节分子，调节肌细胞的增殖。成肌分化抗原（myogenic differentiation antigen，*MyoD*）是成肌细胞形成相关的基因，在早期成肌过程中表达，参与成肌细胞增殖。肌形成蛋白（myogenin，*MyoG*）在分化末期表达，能控制肌细胞融合的起始，是肌管和肌纤维形成的必需因子。研究发现，用 0.05 mmol/L *L*-Arg 与 *L*-NAME 联合处理鸡胸肌细胞，*pax*7、*MyoD* 和 *MyoG* mRNA 表达量显著降低[11]。这说明 *L*-NAME 能下调 Arg 对 *pax*7、*MyoD 和 MyoG* 基因转录的促进作用，从而抑制肌细胞增殖分化。因此，Arg 可能通过促进 NO 生成来上调 *pax*7、*MyoD 和 MyoG* 基因的转录，促进肌细胞增殖分化。但 Arg 是否通过 NO 途径介导鱼类肌细胞增殖分化有待进一步研究。

2.5 mmol/L *L*-Arg 能抑制因生长因子和营养素缺乏导致的肌管萎缩，但 2.5 mmol/L *L*-Arg 和 10 mmol/L *L*-NAME 联合处理 C_2C_{12} 肌管的结果与之相比，肌管直径无显著变化[12]。这说明 *L*-Arg 也可不依赖 NO 介导肌细胞融合。因此，除了 NO 途径，*L*-Arg 还可能通过其他途径介导肌细胞增殖分化。但在鱼类上未见相关报道，有待进一步研究。

2.1.2　多胺途径

Arg 能代谢产生鸟氨酸，后者经鸟氨酸脱羧酶（ornithine decarboxylase，ODC）合成腐胺，腐胺进一步代谢产生亚精胺和精胺，三者合称多胺。多胺是重要的生物活性物质，能参与蛋白质合成、细胞增殖分化，还能调节基因的表达。肌卫星细胞在肌肉受损后能增殖和自我更新。对小鼠进行肌肉切割术后发现多胺水平提高了 2 倍[13]，表明多胺可能参与肌肉损伤后肌卫细胞的增殖过程。肌动蛋白聚合形成多聚纤维丝，多聚纤维丝进一步合成微丝，可参与肌原纤维的形成。0.5 mmol/L 精胺和亚精胺使兔肌细胞肌动蛋白的聚合度达到 90%[14]；

Erwin 等[15]研究发现，L6 成肌细胞分化时伴随腐胺和亚精胺水平的提高，同时腐胺能缓解鸟氨酸脱羧酶不可逆抑制剂对 L6 成肌细胞分化的抑制作用。上述结果表明多胺参与了肌细胞分化过程。Tu 等[8]发现随着饲料中 *L*-Arg 水平的增加，异育银鲫肝脏中精氨酸酶的活性呈剂量依赖性增加。这表明 Arg 能提高精氨酸酶的活性，促进多胺前体物质的形成。因此，Arg 可能通过促进多胺的生成参与调节鱼类肌细胞增殖分化。细胞内 ^{14}C 胸腺嘧啶脱氧核苷酸含量可反映细胞的增殖活性。GC7（N1-guanyl-1,7-diaminoheptane）是脱氧羟腐氨酸合成酶的抑制剂，能阻断亚精胺活化真核细胞翻译起始因子 5A（eukaryotic translation initiation factor 5A，elF5A）介导的翻译起始。研究发现，25 μmol/L GC7 显著降低 C_2C_{12} 细胞中的 ^{14}C 胸腺嘧啶脱氧核苷含量，定量 PCR(Qpcr)检测发现其特殊蛋白肌间蛋白 1（*Myom*1）的表达量极显著下降，表明 GC7 显著抑制了 C_2C_{12} 细胞的增殖分化[16]。因此，亚精胺能提高 eIF5A 的活性，上调肌细胞蛋白质的合成，促进肌细胞的增殖分化。但目前多胺的作用机制还不确定，Arg 是否通过多胺来影响鱼类肌细胞的增殖分化有待进一步研究。

2.1.3 肌酸途径

Arg 在咪基转移酶的作用下生成肌酸。肌酸能潜在治疗肌肉萎缩等肌肉疾病[17-18]。用 5 mmol/L 肌酸处理 C_2C_{12} 细胞后肌管直径极显著增加[17]，融合指数增加 40%[19]。生肌调节因子 4（MRF4）作为重要的生肌调节因子，能调控肌管的分化，其蛋白活性的缺失将导致肌肉发育不良。5 mmol/L 肌酸能使 C_2C_{12} 细胞 *MyoD* mRNA 的表达量提高 1.3 倍，*MyoG* 和 *MRF*4 mRNA 的表达量分别提高 56%和 233%[17]。此外，肌酸还能提高肌细胞中肌球蛋白重链等肌肉特殊蛋白质的合成[17]。上述结果说明 Arg 能促进 C_2C_{12} 细胞的增殖分化。因此，Arg 可能通过肌酸上调生肌调节因子的转录以及相关肌肉特殊蛋白的合成，进而促进肌细胞的增殖分化。但目前缺乏肌酸对鱼类肌细胞增殖分化影响的相关研究报道。

p38 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路是 MAPK 级联中的一条信号途径，能参与调节肌细胞的增殖分化。肌酸能通过 p38 通路加快 C_2C_{12} 细

胞分化过程[19]。p38 有 4 个异构体（α、β、γ、δ），试验证明对肌细胞分化过程影响最大的是 p38α。*p38α* 基因缺失的小鼠肌细胞表现出过度增殖，单核肌细胞数量极显著增加，肌管数量极显著减少[20]。这说明 p38α 对小鼠肌细胞的作用可能是抑制增殖促进分化。目前 Arg 调节 *p38 MAPK* 基因表达的途径尚不明确。Elisabeth 等[21]报道 Arg 能上调大西洋鲑肝脏 *p38 MAPK* 基因的表达，说明 Arg 可调节鱼类肝脏 p38 MAPK 信号通路的活性。Arg 是否通过肌酸来上调鱼类肌肉 *p38 MAPK* 基因的表达来调节肌细胞的增殖分化还有待研究。

2.2　Arg 可能通过调节内分泌激素的分泌间接影响鱼类肌细胞的增殖分化

GH、IGFs 以及 INS 作为动物生长相关的激素，能够直接作用于组织细胞，增强新陈代谢，促进细胞生长和发育。

2.1.1　GH

GH 由垂体产生，能刺激鱼类肌细胞的增殖分化[22]。研究表明，饲料中添加 Arg 能显著提高大口黑鲈垂体中的 *GH* mRNA 的表达和血清 GH 水平[3]。因此，Arg 可能通过促进垂体 GH 合成和分泌来影响肌细胞的增殖分化。但是，*L*-Arg 对斑点叉尾鮰血清 GH 水平无显著影响[23]，其原因可能与：1）鱼的种类有关；2）鱼的大小有关。Arg 可提高体重为 51.6 g 的异育银鲫垂体中 *GH* mRNA 的表达和血清 GH 水平，而对体重为 147.8 g 的异育银鲫垂体中 *GH* mRNA 的表达和血清 GH 水平却无显著影响[8]。

鱼类骨骼肌的形成受到一些生肌调节因子的调控，其中 *MyoD* 和 *Myf*5 在成肌细胞增殖过程中表达，而 *MyoG* 与 *MRF*4 在分化过程中表达。用 GH 处理金头鲷肌细胞，*MyoD*2 和 *Myf*5 mRNA 的表达量显著提高[24]。*GH* 转基因斑马鱼肌肉中 *MyoG* 过量表达[25]。虹鳟腹腔注射重组牛 GH 后能显著提高白肌中肌球蛋白重链的蛋白质表达量[26]。上述研究表明 GH 可通过调节 *Myf*5、*MyoD 和 MyoG* 和肌球蛋白重链的转录水平促进鱼类肌细胞的增殖分化。因此，Arg 也可能通过调控 GH 分泌，从而上调生肌调节因子的表达和相关蛋白质的合成来促

进鱼类肌细胞的增殖分化。此外，Uretsky 等[27]研究表明 NO 能促进金鲫 GH 的分泌，说明 Arg 也可能通过 NO 介导此过程的发生。

GH 与其受体结合后能活化贾纳斯激酶 2（Janus kinase，JAK2），进而使信号转导及转录激活因子（signal transduction and activator of transcriptions，STATs）磷酸化，与 DNA 结合，调节基因的表达[28]。那么，Arg 能否通过 GH/JAK2/STATs 途径上调 *Myf*5、*MyoD 和 MyoG* 等基因的表达，促进鱼类肌细胞的增殖分化还有待进一步研究。

2.2.2 IGFs

GH 对生长的促进作用可通过 IGFs 来实现。IGFs 可通过自分泌和旁分泌途径作用细胞[26]，对细胞的增殖分化有重要作用。IGFs 包括 IGF-Ⅰ和 IGF-Ⅱ 2 种亚型，二者均能促进金头鲷肌细胞的增殖分化，但 IGF-Ⅱ对增殖的作用强于 IGF-Ⅰ[24]，而 IGF-Ⅰ对分化的作用强于 IGF-Ⅱ[29]。目前在鱼类上，Arg 对 IGFs 作用的研究主要集中在 IGF-Ⅰ。Tu 等[8]和 Chen 等[3]研究表明，饲料中添加 *L*-Arg 可显著增加异育银鲫和大口黑鲈血清 *IGF-*Ⅰ和肝脏 *IGF-*Ⅰ mRNA 的表达。但是，Pohlenz 等[23]报道 Arg 对斑点叉尾鮰血清 IGF-Ⅰ水平无显著影响，肝脏 *IGF-*Ⅰ mRNA 的表达量随饲料 *L*-Arg 水平的增加而显著下降。上述结果说明 Arg 对不同鱼类的 IGFs 作用不尽相同。Jiménez-Amilburu 等[29]用重组人 IGF-Ⅱ处理金头鲷肌肉细胞后发现能显著上调 *MyoD*2 mRNA 的表达，说明 IGF-Ⅱ可能通过上调 *MyoD*2 的表达促进金头鲷肌细胞的增殖；同时用 100 nmol/L 重组人 IGF-Ⅰ处理金头鲷肌细胞，其 *MyoG* mRNA 的表达量可提高 2～3 倍[29]，说明 IGFs 可通过调节 *MyoD*2 和 *MyoG* 的表达来促进金头鲷肌细胞的增殖分化。因此，Arg 可能通过上调 IGFs 的合成和分泌来提高相关生肌调节因子的表达，进而促进鱼类肌细胞的分化。此外，Arg 在代谢过程中能产生肌酸。Louis 等[17]报道 5 mmol/L 肌酸能使 C_2C_{12} 细胞 *IGF-*Ⅰ mRNA 的表达量提高 133%。因此，Arg 可能通过肌酸来上调 *IGF-*Ⅰ的转录，增强肌细胞的增殖分化能力，同时也暗示肌酸对 C_2C_{12} 细胞增殖分化的促进作用可能通过 IGF-Ⅰ实现。目前在鱼上未见相关的研究报道。

值得注意的是，Sotiropoulos 等[30]认为，GH 促进小鼠肌细胞融合的过程中可能并不依赖于 IGF-Ⅰ，即 GH 能直接作用于肌细胞的融合。Bower 等[31]发现氨基酸能单独能刺激 *IGFs* 基因的表达量增加，说明 IGFs 对肌细胞的作用不一定需要 GH 参与，Arg 可能直接作用于鱼类肌细胞，促进 IGFs 合成。但这一猜想有待验证。

2.2.3 INS

INS 是一种肽类激素，与 IGF-Ⅰ有着相似的肽结构，都属于胰岛素超家族[32]。Erwin 等[15]研究表明，1 μmol/L 胰岛素能使 L6 肌管中的细胞核数量提高 2 倍，说明胰岛素能刺激 L6 肌细胞的融合分化。Arg 能显著提高虹鳟[4]（腹腔注射）和条斑星鲽[33]（肌肉注射）血清胰岛素水平。因此，Arg 可能通过提高鱼体胰岛素水平来促进肌细胞分化。多胺参与调节肌细胞的增殖分化，研究发现胰岛素能提高 L6 成肌细胞中多胺的水平[15]，说明 Arg 可能通过提高胰岛素的分泌诱导多胺生成，进而促进肌细胞的增殖分化。目前 Arg 促进鱼类胰岛素释放的机制尚不明。布氏体（brockmann body，BB）是一些硬骨鱼类胰岛组成部分，包含胰岛 A、B 和 D 细胞[4,34]。有研究者通过体外研究推测 Arg 可以直接作用 BB[4,34]，使胰岛素分泌增加。因此，Arg 可能通过调节鱼类体内胰岛素水平促进肌细胞分化，具体作用机制有待研究。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mamalian target of rapamycin，mTOR）能调节蛋白质的转录翻译，是调节细胞生长和细胞周期重要枢纽，是骨骼肌的重要功能因子[35]。IGF-Ⅰ和 INS 可通过鱼类肌细胞内磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）信号联级活化 mTOR[36]。Ham 等[12]发现雷帕霉素（mTOR 抑制剂）能显著抑制肌管直径的增加，阻遏 Arg 对 C_2C_{12} 肌管的作用。这说明 mTOR 的活化是 Arg 促进肌细胞融合分化所需的必要环节。Arg 能上调异育银鲫[8]和建鲤[37]肌肉中 *mTOR* mRNA 的表达。因此，Arg 可能通过直接活化 mTOR[38] 或间接通过调节体内生长因子（IGFs/INS 等）水平经 PI3K/Akt 信号通路活化 mTOR[36]，促进鱼类肌细胞的分化。吴海青等[35]认为，mTOR 可能通过降低 STAT1 的核转运，减少 STAT1 与 MyoD1 结合的机会，进而促进 MyoD 调控 *MyoG* 的表达，促进山羊骨骼肌卫星细胞的分

化。Arg 是否能通过活化鱼类肌细胞 mTOR，并以类似途径调节肌细胞的增殖分化，还有待研究。

2.3　Arg 可能通过调节肌肉生长抑制素（myostatin，MSTN）影响鱼类肌细胞增殖分化

MSTN，也被称为生长分化因子-8，是转化生长因子超家族成员。MSTN 是哺乳动物骨骼肌发育和生长的一个负调节蛋白，主要在骨骼肌中表达，能抑制成肌细胞的增殖分化[39]。但目前在鱼类上的研究发现，50 nmol/L 重组小鼠 MSTN 能抑制虹鳟肌细胞数量的增加，同时上调虹鳟肌细胞 *MyoG* mRNA 的表达和肌球蛋白重链水平[40]。这说明重组小鼠 MSTN 对虹鳟肌细胞的作用可能是抑制增殖而促进分化[40]。但 100 nmol/L 重组人 MSTN 对虹鳟肌细胞分化的影响不显著。上述结果说明不同种类不同剂量的 MSTN 对虹鳟肌细胞产生的作用存在差异，MSTN 对虹鳟肌细胞分化的作用还存在争议。还值得注意的是，在鱼类上不同 MSTN 亚型可能具有不同的生理作用[40]。在禽类上，用 0.01 mmol/L *L*-Arg 处理鸡胸肌细胞，噻唑蓝（MTT）值显著降低，*MSTN* mRNA 表达量显著提高[11]，表明 Arg 可能通过提高 *MSTN* 基因的转录，抑制鸡胸肌细胞增殖活性。但目前还缺乏 Arg 通过调节 MSTN 来影响鱼类肌细胞增殖分化的相关研究。

3　小　结

综上所述，Arg 及其代谢产物 NO、多胺和肌酸对哺乳动物肌细胞的增殖分化有促进作用，但能否介导鱼类肌细胞的增殖分化需进一步研究。Arg 能否直接或间接活化 p38 MAPK、mTOR 信号途径，通过调节生肌调节因子的转录翻译以及特殊肌肉蛋白质的合成，进而影响鱼类肌细胞的增殖分化还需进一步研究。Arg 能否通过调节 MSTN 影响鱼类肌细胞的增殖分化及其作用途径还有待深入研究。

参考文献:

[1]　BONE Q.6-locomotor muscle[J].Fish Physiology,1978,7:361–424.

[2]　ZIMMERMAN A M,Lowery M S.Hyperp lastic development and hypertrophic growth of

muscle fibers in the white seabass (*Atractoscion nobilis*)[J].Journal of Experimental Zoology,1999,284(3):299–308.

[3] CHEN N,JIN L,ZHOU H,et al.Effects of dietary arginine levels and carbohydrate-to-lipid ratios on mRNA expression of growth-related hormones in largemouth bass,*Micropterus salmoides*[J].General and Comparative Endocrinology,2012,179(1):121–127.

[4] MOMMSEN T P,MOON T W,PLISETSKAYA E M.Effects of arginine on pancreatic hormones and hepatic metabolism in rainbow trout[J].Physiological and Biochemical Zoology:Ecological and Evolutionary Approaches,2001,74(5):668–678.

[5] LATIF M S.Influence of nutritional factors on muscle development and texture of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.):*in vivo* and *in vitro* studies[D].Master Thesis.Ås,Norway:Norwegian University of Life Sciences,2010.

[6] NEU D,BOSCOLO W,ZAMINHAN M,et al.Growth Performance,biochemical responses,and skeletal muscle development of juvenile Nile tilapia,*Oreochromis niloticus*,fed with increasing levels of arginine[J].Journal of the World Aquaculture Society,2016,47(2):248–259.

[7] LONG J H D,LIRA V A,SOLTOW Q A,et al.Arginine supplementation induces myoblast fusion via augmentation of nitric oxide production[J].Journal of Muscle Research & Cell Motility,2006,27(8):577–584.

[8] TU Y Q,XIE S Q,HAN D,et al.Dietary arginine requirement for gibel carp (*Carassis auratus gibelio* var. CAS Ⅲ) reduces with fish size from 50 g to 150 g associated with modulation of genes involved in TOR signaling pathway[J].Aquaculture,2015,449:37–47.

[9] REN M C,AI Q H,MAI K S.Dietary arginine requirement of juvenile cobia (*Rachycentron canadum*)[J].Aquaculture Research,2014,45(2):225–233.

[10] ANDERSON J E.A role for nitric oxide in muscle repair:nitric oxide-mediated activation of muscle satellite cells[J].Molecular Biology of the Cell,2000,11(5):1859–1874.

[11] LI Y,WANG Y,WILLEMS E,et al.*In ovo L*-arginine supplementation stimulates myoblast differentiation but negatively affects muscle development of broiler chicken after hatching[J].Journal of Animal Physiology Animal Nutrition,2016,100(1):167–177.

[12] HAM D J,CALDOW M K,LYNCH G S,et al.Arginine protects muscle cells from wasting *in vitro* in an mTORC1-dependent and NO-independent manner[J].Amino Acids,2014,46(12):2643–2652.

[13] KAMINSKA A M,STERN L Z,RUSSELL D H.Polyamine metabolism in muscle:differential response to tenotomy and denervation in the soleus and gastrocnemius muscle of adult rats[J].Experimental Neurology,1982,78(2):331–339.

[14] LARQUÉ E,SABATER-MOLINA M,ZAMORA S.Biological significance of dietary polyamines[J].Nutrition,2007,23(1):87–95.

[15] ERWIN B G,EWTON D Z,FLORINI J R,et al.Polyamine depletion inhibits the differentiation of L6 myoblast cells[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,1983,114(3):944–949.

[16] LUCHESSI A D,CAMBIAGHI T D,HIRABARA S M,et al.Involvement of eukaryotic translation initiation factor 5A (eIF5A) in skeletal muscle stem cell differentiation[J].Journal of Cellular Physiology,2009,218(3):480–489.

[17] LOUIS M,VAN BENEDEN R,DEHOUX M,et al.Creatine increases *IGF-*Ⅰ and myogenic regulatory factor mRNA in C_2C_{12} cells[J].FEBS Letters,2004,557(1):243–247.

[18] TARNOPOLSKY M,MARTIN J.Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease[J].Neurology,1999,52(4):854.

[19] DELDICQUE L,THEISEN D,BERTRAND L,et al.Creatine enhances differentiation of myogenic C_2C_{12} cells by activating both p38 and Akt/PKB pathways[J].American Journal of Physiology：Cell Physiology,2007,293(4):C1263-C1271.

[20] PERDIGUERO E,RUIZ-BONILLA V,GRESH L,et al.Genetic analysis of p38 MAP kinases in myogenesis:fundamental role of p38α in abrogating myoblast proliferation[J].The EMBO Journal,2007,26(5):1245–1256.

[21] ELISABETH H,ESPE M,ANDERSEN S M,et al.A co culture approach show that polyamine turnover is affected during inflammation in Atlantic salmon immune and liver cells and that arginine and LPS exerts opposite effects on p38MAPK signaling[J].Fish & Shellfish Immunology,2014,37(2):286–298.

[22] BIGA P R,MEYER J.Growth hormone differentially regulates growth and growth-related gene expression in closely related fish species[J].Comparative Biochemistry and Physiology Part A:Molecular & Integrative Physiology,2009,154(4):465–473.

[23] POHLENZ C,BUENTELLO A,MILLER T,et al.Effects of dietary arginine on endocrine growth factors of channel catfish,*Ictalurus punctatus*[J].Comparative Biochemistry and Physiology Part A:Molecular & Integrative Physiology,2013,166(2):215–221.

[24] RIUS-FRANCINO M,ACERETE L,JIMÉNEZ-AMILBURU V,et al.Differential effects on proliferation of GH and IGFs in sea bream (*Sparus aurata*) cultured myocytes[J].General and Comparative Endocrinology,2011,172(1):44–49.

[25] KURADOMI R Y,FIGUEIREDO M A,LANES C F C,et al.GH overexpression causes muscle hypertrophy independent from local IGF-Ⅰ in a zebrafish transgenic model[J].Transgenic Research,2011,20(3):513–521.

[26] BIGA P R,CAIN K D,HARDY R W,et al.Growth hormone differentially regulates muscle

myostatin1 and-2 and increases circulating cortisol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J].General and Comparative Endocrinology,2004,138(1):32–41.

[27] URETSKY A D,CHANG J P.Evidence that nitric oxide is involved in the regulation of growth hormone secretion in goldfish[J].General and Comparative Endocrinology,2000,118(3):461–470.

[28] GRACIELA P P,HUO J S,JESSICA S.Growth-hormone signal transduction[J].Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism,2002,15(6):771–786.

[29] JIMÉNEZ-AMILBURU V,SALMERÓN C,CODINA M,et al.Insulin-like growth factors effects on the expression of myogenic regulatory factors in gilthead sea bream muscle cells[J].General and Comparative Endocrinology,2013,188:151–158.

[30] SOTIROPOULOS A,OHANNA M,KEDZIA C,et al.Growth hormone promotes skeletal muscle cell fusion independent of insulin-like growth factor 1 up-regulation[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2006,103(19):7315–7320.

[31] BOWER N I,JOHNSTON I A.Transcriptional regulation of the IGF signaling pathway by amino acids and insulin-like growth factors during myogenesis in Atlantic salmon[J].PLoS One,2010,5(6):e11100.

[32] BAÑOS N,MOON T W,CASTEJÓN C,et al.Insulin and insulin-like growth factor-Ⅰ(IGF-Ⅰ) binding in fish red muscle:regulation by high insulin levels[J].Regulatory Peptides,1997,68(3):181–187.

[33] ANDOH T.Stress inhibits insulin release induced by feeding and arginine injection in barfin flounder *Verasper moseri*[J].Fisheries Science,2014,80(2):311–316.

[34] RONNER P,SCARPA A.Secretagogues for pancreatic hormone release in the channel

catfish (*Ictalurus punctatus*)[J].General and Comparative Endocrinology,1987,65(3):354–362.

[35] 吴海青.mTOR信号通路对山羊骨骼肌卫星细胞增殖及分化的影响[D].博士学位论文.呼和浩特:内蒙古大学,2015.

[36] VÉLEZ E J,LUTFI E,JIMÉNEZ-AMILBURU V,et al.IGF-Ⅰ and amino acids effects through TOR signaling on proliferation and differentiation of gilthead sea bream cultured myocytes[J].General and Comparative Endocrinology,2014,205:296–304.

[37] CHEN G,FENG L,KUANG S,et al.Effect of dietary arginine on growth,intestinal enzyme activities and gene expression in muscle,hepatopancreas and intestine of juvenile Jian carp (*Cyprinus carpio* var.Jian)[J].British Journal of Nutrition,2012,108(2):195–207.

[38] SEILIEZ I,GABILLARD J C,SKIBA-CASSY S,et al.An *in vivo* and *in vitro* assessment of TOR signaling cascade in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J].American Journal of Physiology：Regulatory,Integrative and Comparative Physiology,2008,295(1):R329-R335.

[39] 黄志清.Myostatin负调控成肌细胞增殖和分化的信号转导机制研究[D].博士学位论文.雅安:四川农业大学,2008.

[40] GARIKIPATI D K,RODGERS B D.Myostatin inhibits myosatellite cell proliferation and consequently activates differentiation:evidence for endocrine-regulated transcript processing[J].Journal of Endocrinology,2012,215(1):177–187.

Effects of Arginine on Proliferation and Differentiation of Fish Myoblast and Its Mechanisms

WU Xiaoyun[1] ZHOU Xiaoqiu[2] SHI Dan[1] ZHAO Ye[1,2] JIANG Jun[1,2*]

(1. *College of Animal Science*, *Sichuan Agricultural University*, *Chengdu* 611130, *China*; 2. *Institute of Animal Nutrition*, *Sichuan Agricultural University*, *Chengdu* 611130, *China*)

*Corresponding author, associate professor, E-mail: jjun3@foxmail.com (责任编辑 菅景颖)

Abstract: Arginine (Arg) is a functional amino acid, as well as an essential amino acid for fish. Arg and its metabolites can affect the special genes and proteins in myogenesis by regulating secretion of some endocrine hormones [growth hormone (GH）, insulin-like growth factors （IGFs） and so on], and then regulate the proliferation and differentiation of fish myoblast. The aim of this article is to review the effects and its mechanisms of Arg on proliferation and differentiation of fish myoblast.

Key words: arginine; fish; myoblast; proliferation; differentiation